

〈特集：検査機器・試薬・技術の新たな展開〉

健診における脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP） および心筋トロポニンI（cTnI）の組合せ検査による 心疾患ハイリスク群の検索

須川 聡

Screening of high-cardiovascular-risk group in the general population by the combination assay of B-type natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin I (cTnI)

Satoshi Sugawa

Summary We investigated the two-dimensional distribution of B-type natriuretic peptide (BNP) and cardiac troponin I (cTnI) levels in the general population (N = 950). Approximately 1% of the population exceeded the upper limit of cTnI level (quadrant A), and another 1% exceeded the upper limit of BNP level (quadrant C). Both quadrants A and C had high Framingham risk score and cardiothoracic ratio, indicating elevated cardiovascular risks. We further investigated the inverse correlation between BNP and cTnI with covariance structure analyses in 2,001 subjects to confirm the hypothesis that suppressed BNP level could be harmful to the heart because of compromised cardioprotection. The inverse correlation between BNP and cTnI levels was confirmed in the subpopulation with BNP levels of ≤ 3 pg/mL. We conclude here that both BNP and cTnI levels must be measured for the screening of potential cardiovascular diseases in the general population and that subjects with extremely low BNP level may be at potential cardiovascular risk.

Key words: B-type natriuretic peptide (BNP), cardiac troponin I (cTnI), general screening, cardiovascular risk, limit of quantitation (LoQ)

I. 緒言

心疾患は年間死亡原因疾患の第2位であり¹⁾、年々増加傾向にある²⁾。わが国における心臓突然死は2009年に10万人あたり16人³⁾（総人口換

算では約2万人）であった。左室不全を主病因とする心不全患者は2005年時点で約100万人であり、2030年には130万人に達すると予測されている⁴⁾。2016年の心疾患による死亡の内訳としては、心不全が37%、心筋梗塞を含む虚血性

アボットジャパン株式会社
ビジネスエクセレンス 学術部
〒108-6305 東京都港区三田三丁目5-27
Tel.: +81-3-4555-1104
E-mail: Satoshi.sugawa@abbott.com

Scientific Affairs, Business Excellence, Abbott Japan
Co., Ltd.
3-5-27, Mita, Minato-ku, Tokyo 108-6305, Japan
Tel.: +81-3-4555-1104
E-mail: Satoshi.sugawa@abbott.com

心疾患が35%、不整脈を含む伝達障害が16%であった¹⁾。これらを総合すると、心疾患の早期発見・早期治療によって心臓突然死の予防や心不全の増加を防ぐ対策が急務であると考えられる^{3,5)}。

当社（アボットジャパン）では上述した背景から、心不全マーカーである脳性利尿ペプチド（BNP）および心筋傷害マーカーである心筋トロポニンI（cTnI）の組合せ測定が健診で有効であるという仮定に基づき、健診センターおよび医療機関との共同研究により、鍵となる論文を2報公表した^{6,7)}。これらの研究では、健診受診者において心疾患のハイリスク群を検出するためにはBNPのみならず、cTnIの測定が必要であることが示唆され⁶⁾、BNP低値を示す被験者において特にcTnI上昇傾向が強いことが示された⁷⁾。本特集では、これらの解析内容について概説する。

II. 方法と材料

1. 対象

研究 I（武田病院健診センターとの共同研究）では⁶⁾、武田病院健診センターを受診し同意の得られた被験者952例のうち、推定糸球体濾過量（eGFR）が $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満であった2例を除く950例（男性511例、女性439例）を対象とした。年齢およびBody Mass Index（BMI）の中央値はそれぞれ54歳、 22.5 kg/m^2 であった。

研究 II（武田病院健診センター、新潟県労働衛生医学協会および東京慈恵会医科大学との共同研究）では⁷⁾、武田病院健診センターおよび新潟県労働衛生医学協会を受診し同意の得られた被験者2,005例のうち、eGFRが $30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 未満であった3例およびcTnIが異常高値（ 826.1 pg/mL ）を示した受診者1例を除く2,001例（男性1,117例、女性884例）を対象とした。年齢およびBMIの中央値はそれぞれ56歳、 22.6 kg/m^2 であった。

なお、いずれの研究もヘルシンキ宣言に従って作成されたプロトコールに基づき、各施設内の倫理委員会の承認後に施行された。

2. 被験者情報および臨床検査

性別・年齢・病歴・喫煙の有無などの被験者情報は受診時の問診票により取得した。臨床検

査としては、健診におけるルーチン検査として血液学検査および生化学検査を行い、さらにBNPおよびcTnIの測定を行った。BNPはアーキテクト[®]BNP-JP・アボット（アボットジャパン株式会社）、cTnIはアーキテクト[®]high sensitive トロポニンI・アボット（アボットジャパン株式会社）を用いた。BNPのカットオフ値は、2013年に日本心不全学会から発行されたステートメント「血中BNPおよびNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について⁸⁾」において、「軽度の心不全の可能性があるので精査、経過観察」と位置づけられた 40 pg/mL とし、cTnIのカットオフ値は添付文書⁹⁾に記載された健常人の99パーセンタイル上限値（ 26.2 pg/mL ）とした。

また、研究 I では、心エコー検査により心肥大の指標である心胸郭比（CTR）を測定した。

3. データ解析

フラミンガムリスクスコア（FRS）はD'Agostino¹⁰⁾らの方法に従って算出した。研究 I における群間差の検定（Fig. 2）はJMP 11.0.0（SAS）を用い、Wilcoxonの順位和検定によって行った。

BNP Assayの感度検定は、Armbrusterらの方法¹¹⁾に従い、同時再現性（CV%）と直線からのバイアスの絶対値の和が30%以内となる最小濃度を定量限界（LoQ）と定義した。

パス図による共分散解析（Fig. 3, 4）はIBM SPSS Amos（IBM）を用いた。なお、BNPおよびcTnIは正規分布に従わなかったため、共分散解析においては対数変換した値を用いた。

Low-BNP群における肥満度に関する解析

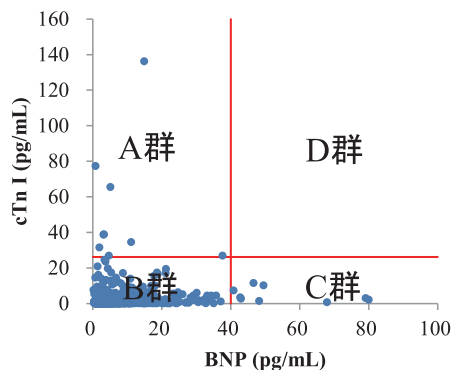


Fig. 1 BNPとcTnIの2次元分布（研究 I）

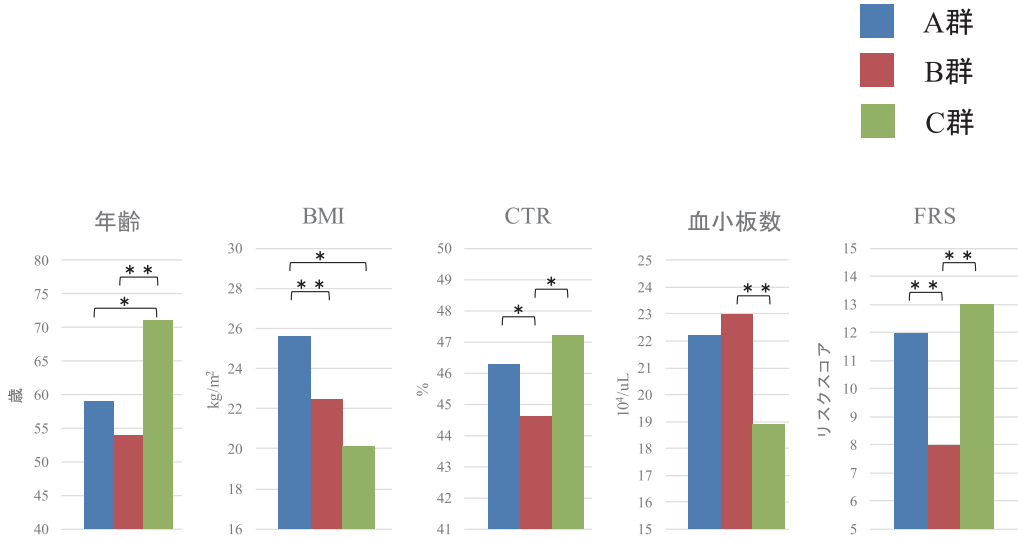


Fig. 2 2次元分布群の間での群間差 (研究 I)
* : P < 0.05、** : P < 0.01

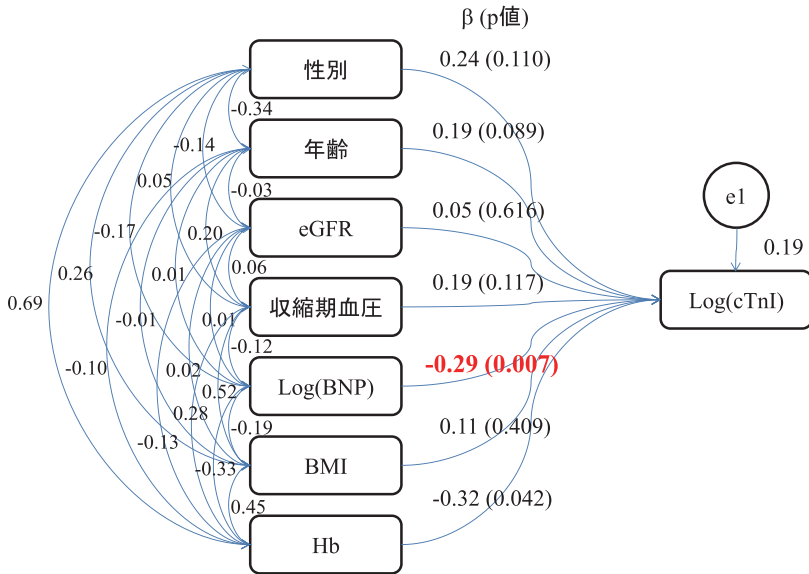


Fig. 3 Low-BNP群 (BNP ≤ 1 pg/mL) における log (cTnI) との相関性 (研究 II)

(Fig. 5) においては、日本肥満学会の指針¹²⁾ に従い、BMIは25 kg/m²以上、腹囲は男性では85 cm、女性では90 cm以上を肥満と定義し、BNP値範囲によって分類した群ごとの肥満率を算出した。

Ⅲ. 結果

1. BNPとcTnIの2次元分布 (研究 I)

950例の被験者についてBNPとcTnIの測定値を2次元にプロットし、BNPおよびcTnIのカットオフ値によって4群に分類したところ、A群

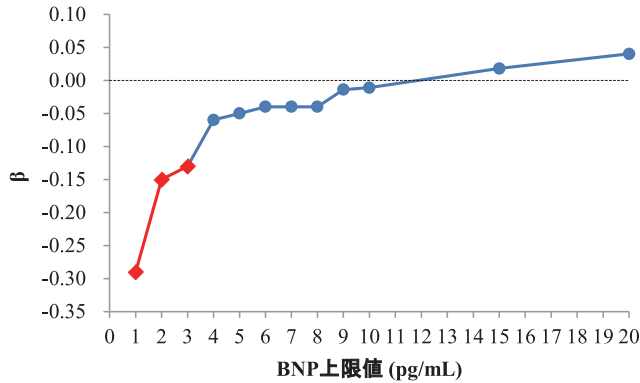


Fig. 4 Low-BNP群におけるlog (BNP)とlog (cTnI)の負の相関性 (研究Ⅱ)
 β : 共分散解析によるlog (BNP)とlog (cTnI)の相関性、菱形 (赤) : $P < 0.005$

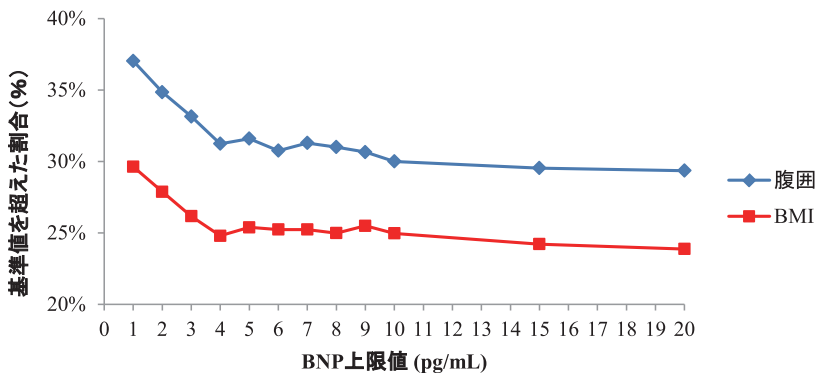


Fig. 5 Low-BNP群における肥満率 (研究Ⅱ)

が9例 (0.95%)、B群が932例、C群が9例 (0.95%)、D群が0例であった (Fig. 1)。

2. 2次元分布群の間での群間差 (研究Ⅰ)

上記3群 (A群、B群、C群) の特性を解析するため、年齢・BMI・CTR・血小板数・FRSについてそれぞれ群間差の検定を行った。その結果、年齢についてはC群がA群およびB群に対して有意に高値、BMIについてはA群がB群およびC群よりも有意に高値、CTRについてはA群およびC群がB群よりも有意に高値、血小板数についてはC群がB群よりも有意に低値、FRSについてはA群およびC群がB群よりも有意に高値を示した (Fig. 2)。

3. BNP Assayの定量限界 (LoQ) 評価 (研究Ⅱ)

精度管理用検体 (QC-L) を用いて試薬の専用希釈液によって希釈系列を作成し、それぞれ10回反復測定によって同時再現性 (CV%) および希釈直線性 (直線性からのバイアス%の絶対値) を評価し、両者の和が30%未満となる最小濃度をLoQとして求めた。その結果、LoQ = 0.8 pg/mL であることが確認された (Table 1)。

4. Low-BNP群 (BNP \leq 1 pg/mL) におけるlog (cTnI) との相関性 (研究Ⅱ)

全被験者 (2,001例) のうち、BNPが1 pg/mLとなる被験者群 (N = 81) を選定し、パス図による共分散解析によって、log (cTnI) と性別・年齢・eGFR・収縮期血圧 (SBP)・log (BNP)・BMI・ヘモグロビン (Hb) との関連性を解析

した。その結果、log (BNP) およびHbのβが負の値を示し、特にlog (BNP) はp値が小さく (p = 0.007)、log (cTnI) と強い負の関係にあることが確認された (Fig. 3)。

5. Low-BNP群におけるlog (BNP) とlog (cTnI) の負の相関性 (研究Ⅱ)

Fig. 3にて確認したlog (BNP) とlog (cTnI) との関係性をさらに詳細に確認するため、Low-BNP群としてBNP = 1pg/mLを上限とした場合に加え、2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20 pg/mLを上限とした群についても同様に共分散解析を行い、log (BNP) とlog (cTnI) との関係性 (β) を求めた。その結果、log (BNP) とlog (cTnI) はBNPの上限值が約10 pg/mL付近において正負が転換し、特に3 pg/mL以下においては有意 (p < 0.005) に負の値を示すことが確認された。

6. Low-BNP群における肥満率 (研究Ⅱ)

BNP低値と肥満との関係を見るため、上記 Fig. 4と同様に分けたlow-BNPについて、肥満率を求めた。その結果、BNPの上限值が3 pg/mL以下のLow-BNP群において肥満率が上昇することが確認された。

Ⅳ. 考察

研究Ⅰでは950例の健診受診者についてBNP およびcTnIの分布を調査した結果、A群 (BNP基準値内、cTnI高値) およびC群 (BNP高値、cTnI基準値内) がそれぞれ約1%存在すること

が確認された (Fig. 1)。A群、C群のいずれもFRSおよびCTRが有意にB群よりも高いことから、心疾患のリスク群であることが示唆された。A群とC群はオーバーラップがなく異なる位置に分布していることから、これらのリスク群をみつけるためにはBNPおよびcTnI双方を測定する必要があると考えられた。A群の特性としては、B群と比較してBMIが有意に高いことが示されており、肥満が心疾患リスク上昇の主要原因であると考えられた。一方、C群はB群と比較して年齢層が高く、BMIおよび血小板数が低いことが確認され、A群とは異なる臨床像を示す群であると考えられた。

TsutsumiらはBNPが低値を示す被験者では、BNPの生理作用である心保護作用が脆弱化し心臓に障害をもたらす可能性があるとの仮説を立て、虚血性心疾患群では非虚血性心疾患群と比較して有意にBNPが低下していることを報告した¹³⁾。研究Ⅱでは、健診受診者においてBNP低濃度域における心筋傷害 (すなわちcTnI上昇) がみられるかどうかを、共分散解析によって検証した。解析に先立ち、Low-BNP群を選定する必要があったため、本研究で用いたBNP AssayのLoQを評価したところ、0.8 pg/mLまで定量性が保たれていることが確認された (Table 1)。この結果に従い、BNPが1 pg/mL以下を示した被験者群 (N = 81) を選定し、共分散解析を行った。解析の結果、log (BNP) とlog (cTnI) が有意 (p < 0.007) に負の相関性を示すことが

Table 1 BNP Assayの検出限界 (LoQ) 評価 (研究Ⅱ)

N	単位	ブランク	希釈倍率						QC-L
			64倍	32倍	16倍	8倍	4倍	2倍	
1	pg/mL	0.0	0.9	1.5	3.3	6.3	14.6	28.6	60.7
2	pg/mL	0.0	0.8	1.9	3.0	6.7	14.0	27.4	53.8
3	pg/mL	0.0	1.0	1.8	3.3	6.5	14.2	26.6	55.2
4	pg/mL	0.0	0.8	1.5	3.2	6.2	13.5	27.1	52.6
5	pg/mL	0.0	0.7	1.6	3.1	6.4	13.3	28.2	55.3
6	pg/mL	0.0	0.7	1.5	3.2	6.8	13.3	27.2	52.3
7	pg/mL	0.0	0.7	1.3	3.3	6.4	13.1	28.4	56.2
8	pg/mL	0.0	0.7	1.6	3.5	6.7	13.0	25.9	49.8
9	pg/mL	0.0	0.6	1.7	3.2	6.3	13.3	27.3	54.3
10	pg/mL	0.0	0.6	1.6	3.1	6.6	13.0	26.2	52.1
理論値 (平均)	pg/mL	0.0	0.8	1.7	3.4	6.8	13.6	27.1	54.2
測定値 (平均)	pg/mL	0.0	0.8	1.6	3.2	6.5	13.5	27.3	54.2
絶対バイアス% (①)	%	-	10.3	4.4	4.8	4.3	0.3	0.7	0.0
CV% (②)	%	-	16.7	11.4	3.9	3.0	4.1	3.4	5.4
①+②	%	-	27.0	15.8	8.8	7.3	4.4	4.0	5.4

確認された (Fig. 3)。BNPが低値に向かうほど、この負の相関性が強くなるかどうかを調べた結果、BNPが10 pg/mL未満の領域においてcTnIとの負の相関性がみられ、特に3 pg/mL以下においてその負の相関性が強くなる傾向がみられた (Fig. 4)。これは、「BNPによる心保護作用の脆弱化によって心臓に障害をもたらす」との上記の仮説を裏付けるデータのひとつであると考えられた。

BNPは肥満と負の相関があることがこれまでに報告されており^{14,15,16}、BNPが低下する原因として肥満が密接に関与していることが推察された。BMIおよび腹囲を指標として、Low -BNP群における肥満者の割合を調査したところ、BNP上限値が3 pg/mL以下のLow-BNP群において肥満者の割合が増大する傾向が確認できた。これにより、BNPが低値を示す原因のひとつとして肥満が関与していることが確認された。

上記の状況において、Low -BNPと肥満のどちらがcTnIを上昇させる原因であるかとの問いに対して、Fig. 3の結果では、log (BNP) とlog (cTnI) との間には有意 ($p = 0.007$) な負の相関性がみられる一方、BMIとlog (cTnI) との間には有意な関連性が認められないこと ($p = 0.409$) が示されていることがわかる。これらを総合すると、「肥満によってBNPが低下し、BNPが低下した結果、心筋傷害すなわちcTnIの上昇が起こる」という流れが推察される。また、「BNPが低下することによって心筋傷害が起こる」との性質を考えると、現在cTnIがカットオフ値を超えていない場合においても、BNPが低値 (特に3 pg/mL以下) を示す場合には将来的にcTnIが上昇する可能性も推察される。

V. 結語

健診における心疾患リスクの検出においては、BNPのみならずcTnIの測定が必要であると考えられる。また、BNPが極端に低値を示す場合 (例、3 pg/mL以下) にはcTnIが上昇しやすい可能性が示唆されており、今後詳細な追跡検討が重要である。

「利益相反はCOI報告書に記載したとおり：須川 聡 (共同研究：アボットジャパン株式会社)

社)」

文献

- 厚生労働省: 平成28年人口動態統計月報年計 (概数) の概況. <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/nengai16/index.html>.
- 久松隆史、三浦克之: わが国における心疾患の死亡率・罹患率の動向. 日循予防誌, 53: 1-8, 2018.
- 渡邊英一: 心臓突然死: わが国の疫学、病院と発生時不整脈について. 心臓, 48: 207-213, 2016.
- Konishi M, Ishida J, Springer J, Haehling SV, Akashi YJ, Shimokawa H and Anker AD: Heart failure epidemiology and novel treatments in Japan: facts and numbers. ESC Heart Failure, 3: 145-151, 2016.
- 伊藤克己: 心不全パンデミックを見据え、国、学会がそれぞれ対策を始動. Geriatric Medicine, 56: 385-388, 2018.
- Sugawa S: Significance of Screening the General Population for Potential Cardiovascular Diseases with a Combination Assay of B-type Natriuretic Peptide and High Sensitive Troponin I. J Med Diagn Meth, 6: 2, 2017.
- Sugawa S, Masuda I, Kato K and Yoshimura M: Increased Levels of Cardiac Troponin I in Subjects with Extremely Low B-type Natriuretic Peptide Levels. Sci Rep, 8: 5120, 2018.
- 日本心不全学会予防委員会: 血中BNP やNT-proBNP値を用いた心不全診療の留意点について. <http://www.asas.or.jp/jhfs/topics/bnp201300403.html>.
- アーキテクト® high sensitive トロポニンI・アボット. 添付文書. 製造販売認証番号 225AIAMX00001000. 2017年5月改訂 (第6版).
- D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM and Kannel WB: General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation, 117: 743-753, 2008.
- Armbruster DA and Pry T: Limit of blank, limit of detection and limit of quantitation. Clin Biochem Rev, 29 (Suppl 1): S49-52, 2008.
- Japan Society for the Study of Obesity, The Examination Committee of Criteria for 'Obesity Disease' in Japan: New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circ J, 66: 987-992, 2002.
- Tsutsumi J, Minai K, Kawai M, Ogawa K, Inoue Y, Morimoto S, Tanaka T, Nagoshi T, Ogawa T and Yoshimura M: Manifold implications of obesity in ischemic heart disease among Japanese patients according to covariance structure analysis: low

- reactivity of B-type natriuretic peptide as an intervening risk factor. *PLoS One*, 12: e0177327, 2017.
- 14) Wang TJ, Larson MG, Levy D, Benjamin, EJ, Leip EP, Wilson PWF and Vasan RS: Impact of obesity on plasma natriuretic peptide levels. *Circulation*, 109: 594-600, 2004.
- 15) Arase S, Kawai M, Nakane T, Ito K, Ogawa K, Minai K, Komukai K, Ogawa T and Yoshimura M: The increasing impact of a higher body mass index on the decrease in plasma B-type natriuretic peptide levels. *IJC Metab Endocr*, 4: 39-46, 2014.
- 16) Kinoshita K, Kawai M, Minai K, Ogawa K, Inoue Y and Yoshimura M: Potent influence of obesity on suppression of plasma B-type natriuretic peptide levels in patients with acute heart failure: an approach using covariance structure analysis. *Int J Cardiol*, 215: 283-290, 2016.